

## 속발성 무월경 외 비정상 표현형이 없는 Trisomy 8 Mosaicism의 증례 보고

제주대학교 의과대학 산부인과학교실

강혜심 · 손영수 · 김성엽 · 박철민 · 심순섭

### A Case of Trisomy 8 Mosaicism in a Patient with Secondary Amenorrhea without Abnormal Phenotype

Hye Sim Kang, Young Soo Son, Sung Yob Kim, Chul Min Park and Soon Sup Shim

Department of Obstetrics and Gynecology, Jeju National University, College of Medicine, Jeju, Korea

Constitutional trisomy 8 mosaicism (CT8M) is a relatively rare aneuploidy in humans with characteristic phenotypes including typical craniofacial feature (such as deformed skull, prominent forehead, low-set and/or dysplastic ears), skeletal malformation, cardiac anomaly, renal malformation, cryptorchidism, varying degree of developmental delay. Due to the extremely variable phenotypic and cytogenetic expression, CT8M has gone undiagnosed in certain patients. We report a 28-year-old women with secondary amenorrhea without characteristic CT8M phenotype. Chromosomal analysis showed a CT8M (47,XX,+8[9]/46,XX[41]).

**Key Words:** Secondary amenorrhea, Trisomy 8 mosaicism

#### 서론

무월경은 시상하부-뇌하수체-난소-자궁-배출관으로 연결된 생식내분비축의 기능적 혹은 해부학적 이상을 일으키는 여러 원인에 의해 나타나는 하나의 증상으로 정의되며, 2차 성징이 없으면서 만 13세까지 초경이 없거나 또는 정상적인 2차 성징은 있으나 만 15세까지 초경이 없는 일차성 무월경과 월경이 있던 여성에서 과거 월경 주기의 3배 기간 또는 6개월 이상 생리가 없는 속발성 무월경으로 분류할 수 있다.

해부학적 이상이 없는 속발성 무월경은 염색체 이상, 방사선이나 항암치료 등의 의원성, 감염, 자가면역질환 등으로 인한 난소부전(ovarian failure), 혹은 뇌하수체-시상하부 병변으로 뇌하수체 종양이나 만성 무배란인 다낭성난소증후군, 섭식장애나 스트레스 등이 원인이 된다<sup>1)</sup>.

체질적 8삼염색체 모자이시즘(constitutional trisomy 8 mosaicism, CT8M)은 상대적으로 드문 염색체 이수성으로 Grouchy가 1971년에 처음 보고하였다. 25,000-50,000명의 출생당 1명의 빈도로 발생하며 남아에서 더 많은 양상으로 그 성비가 5:1 정도로 보고된다<sup>2)</sup>. 세계적으로 100예 정도 보고되며 대부분의 8삼염색체는 모자이시즘을 이룬다. CT8M의 표현형은 정상부터 심한 질환까지 다양하게 나타나게 되지만 유사한 임상소견을 보여 8삼염색체 증후군으로 불리는데 작은 키, 특징적인 두개안면의 모양, 근골격계 기형, 심장 및 비뇨기계의 기형, 뇌돌무형성 등 잠복고환이나 고환발육 부전 등이 보이며 국내에서 보고된 4예는 이처럼 다발성

접 수: 2011년 5월 15일

수정본접수: 2011년 6월 10일

게재승인일: 2011년 6월 15일

게재일: 2011년 6월 30일

책임저자: 손영수

우690-716, 제주도 제주시 아라1동 1753-3번지

제주대학교병원 산부인과

Tel: 064)754-3913, Fax: 064)717-1131

E-mail: art3255@hanmail.net

기형을 보인 사산아 또는 신생아 등에 국한되어 있다<sup>3-6</sup>. 본 증례에서는 다른 이상 없이 속발성 무월경을 주소로 내원한 여성에서 CT8M이 발견되어 보고하고자 한다.

**증 례**

속발성 무월경으로 내원한 28세 여성 환자로 키 162 cm, 몸무게 55 kg로 외형상 특이소견은 보이지 않았다. 환자는 중학교 2학년에 초경이 있었고 이후 월경이 없었으나 지켜보던 중 20대 초반 다시 한번의 생리가 있어 병원에 내원한 후 경구 피임약 복용 중이었다. 피임약 중단 후 다시 7개월간의 무월경으로 지역병원 방문 후 난포자극 호르몬(follicular-stimulating hormone, FSH) <0.3 mIU/mL (참고치 1.5-33.4), 황체형성 호르몬(Luteinizing hormone, LH) <0.07 mIU/mL (참고치 0.5-76.3), 에스트라디올(Estradiol, E2) <10 pg/mL (참고치 11-526), 프로락틴(prolactin, PRL) 5.41 ng/mL (참고치 2.8-29.2), 갑상샘 자극 호르몬(Thyroid stimulating hormone, TSH) 0.68 µIU/mL (참고치 0.35-5.5) 소견으로 저생식샘자극호르몬 생식샘저하증(hypogonadotropic hypogonadism)이 의심되어 본원으로 전원되었다. 21세에 만성 편도선염으로 편도선절제술 받은 것 외에 과거력상 특이사항이 없었고 신체 검진상 tanner stage V/V (Breast/ Pubic hair stage 5)로 정상적인 이차성징을 보였으며 질 초음파 검사상 정상적인 자궁 및 난소가 관찰되었다. 이에 환자에 대해 FSH, LH, E2 외 속발성 무월경의 원인 감별을 위해 PRL, TSH 재검과 염색체 검사를 시행하였다.

검사 결과 FSH 4.59 mIU/mL (참고치 1.5-33.4), LH 2.57 mIU/mL (참고치 0.5-76.3)로 저생식샘자극호르몬 생식샘저하증 소견을 보였고, 프로락틴 6.68 ng/mL과 TSH 1.03 µIU/mL 소견으로 속발성 무월경을 보일 수 있는 프로락틴 분비 뇌하수체 종양과 갑상선기능저하증을 배제하였다.

세포유전학적 분석을 서울의과학연구소에 의뢰하였으며 전혈(whole blood)을 이용한 GTG 분염법을 이용한 염색체검사가 시행되었다. International System for Cytogenetic Nomenclature (2009)에 의해 핵형을 표기하였고, 50개의 분열중기세포를 분석한 결과 본 환자의 핵형은 47,XX,+8[9]/46,XX[41]로 확인되었다(Fig. 1). 이에 정확한 검사를 위해 추가로 혈액을 채취하여 8번염색체에 대한 소식자(Chromosome enumeration probe, CEP)를 이용하여 형광체자리 접합법(Fluorescence In Situ Hybrdization, FISH)를 시행하였다. 그 결과 분석한 100개의 세포 중 10개의 세포에서 (10%) 8삼염색체를 확인하였다. 환자의 생체 징후 및 일반 혈액검사, 생화학 검사, 소변검사, 흉부 X-선 촬영에서는 특이 소견은 없었으며, 부모의 염색체검사는 하지 못하였다.

**고 찰**

삼염색체 3염색체 중 8삼염색체는 C군 삼염색체로 드물게 보고되다가 염색체 분염법(banding technique)의 개발로 각각의 염색체를 확인할 수 있게 되면서 알려지게 되었다. 8삼염색체는 식별 가능한 임신의 0.1%, 자연 유산된 경우의 0.7% 빈도로 나타나며<sup>7)</sup> Warkany 증후군으로 알려진 증후군과 임상양상이 비슷한데 이는 1962년 Warkany 등에 의해 보고된 것으로 추가의 D군 염색체 때문이라고 생각되었으나 추후 세포유전학적 검사로 이것이 염색체 8번임을 알게 되었다. Warkany 증후군이 갖는 특징적인 임상양상은 경증 혹은 중증의 정신지체, 후측만증(kyphoscoliosis)이나 늑골 혹은 척추계 기형, 수지만곡증(camptodactyly), 손바닥, 발바닥의 깊은 고랑을 포함하는 골격계 기형, 길고 좁은 얼굴, 심장 및 신장 기형, 뇌돌보 무형성 등을 보이는데 완전 8삼염색체는 모계의 비감수분열의 오류에 의한 것으로 생존 불가능하여 자연유산되므로 모자이시즘인 경우에만 생존 가능하다. T8M 역시 드문 유전질환으로 25,000명에서 50,000명의 생존아 중 1명의 빈도로 발생하며 Grouchy가 1971년 처음으로 보고하였고 이후 지금까지 100여 정도 보고되었는데 대부분의 삼염색체는 정상 세포계의 모자이시즘으로 인한 것으로 이염

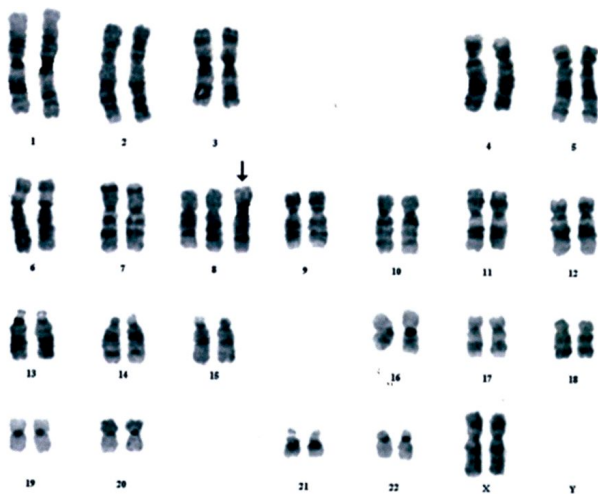


Fig. 1. The cytogenic results of peripheral blood cell analysis show the karyotype to be 47,XX,+8.

색체성 세포계와 삼염색체성 세포계를 동시에 지니게 된다. 정확한 발생 기전은 아직 확실하게 알려져 있지 않으며 일반적으로 대부분의 상염색체 삼염색체가 모계의 감수분열 과정의 오류로 일어나는 반면 mosaic trisomy는 유사분열의 비분리로 생기는 것으로 알려져 있다. 수정 후에 발생하기 때문에 다음 임신에서의 재발률은 낮고 남자의 발생빈도가 여자에 비해 5:1정도로 높게 보고되는데 유사분열의 비분리는 남, 여에서 같은 빈도로 일어나기 때문에 이는 여자에서 8삼염색체/T8M에 대해 자연선택설이 있음을 시사한다<sup>7)</sup>. CT8M에서 다양한 암이 증가된다고 보고된 바 있으며, 골수성 백혈병 및 골수이형성증후군에서 자주 관찰되는 Trisomy 8 중 일부는 CT8M이라는 주장도 있었다<sup>8)</sup>. 아직 CT8M과 암의 관련성 및 인과관계에 대해서 밝혀진 바는 없지만, 이런 환자의 추적 관찰 시에는 암의 발생가능성, 특히 골수성 백혈병의 가능성을 고려할 필요가 있겠다.

CT8M 표현형의 중증도는 그 모자이시즘의 정도와는 관련이 없는 것으로 알려져 예후를 추측하는 것이 힘들 뿐 아니라 표현형의 중증도를 결정하는 정확한 기전 역시 알려져 있지 않다<sup>9)</sup>. 다만 CT8M에서 섬유아세포(fibroblast), 말초혈액T 혹은 B 림프구, 골수, 양막이나 용모막 등 각각의 다른 조직마다 이수성의 정도가 다른 것이 발견되어 이를 통해 표현형의 다양성은 8삼염색체 세포가 조직마다 다른 비율로 존재하기 때문이라고 추정할 수 있다<sup>10)</sup>. CT8M은 그 표현형의 중증도가 매우 다양하게 나타나므로 특정 질환을 보이기 전까지 진단되지 않을 수 있으며 이전의 보고는 거의 다발성 기형을 가진 사산아나 신생아 혹은 소아가 대부분이어서 이러한 환자의 생식력에 대한 보고는 드문 편이지만 CT8M을 가진 불임의 남자, 일부 초경을 한 여성 또는 임신의 성공에 대한 보고는 있다<sup>11)</sup>. 이 임신과 분만이 성공적이었던 증례는 자연 유산의 임신소실이 같이 있었지만 대부분의 CT8M의 추가적인 염색체는 수정후의 비분리에 의한 것이므로 성선세포는 영향을 덜 받을것이라 추정되어 CT8M에서 자연유산의 빈도가 증가한다는 보고는 거의 없다.

해부학적 이상이 없는 속발성 무월경의 흔한 원인은 만성 무배란 상태로 다낭성 난소증후군, 섭식장애, 스트레스 등이 있고 그외 갑상선 저하증이나 뇌하수체 종양 등의 내분비학적 요인 등이 있을 수 있다. 보통 무월경의 진단시 2차성징 유무를 포함한 신체검사, 임신검사, 호르몬검사, 호르몬 부하 검사 등을 시행하고 30세 이하의 젊은 여성에서 고성선자극 호르몬성 무월경을 보일 경우에는 Y 세포의 존재유무를 확인

하기위해 염색체 검사를 시행한다. 본 증례의 경우 초경 이후 한번의 월경이 있었고 2차 성징은 발달하였으나 해부학적 이상소견은 없는 경우였다. 처음 병원 방문시 생식내분비축의 기능을 평가하기 위해 호르몬검사와 염색체검사를 같이 시행하였고 그 결과 저생식샘자극호르몬 생식샘저하증으로 보였다. 이 경우 주 병변이 시상하부나 뇌하수체로 성선자극호르몬 분비호르몬이나 성선자극호르몬 분비장애가 중요 원인으로, 종양성 병변을 확인하기 위한 두부 영상 검사를 실시할 수 있으며 성선자극호르몬유리호르몬 자극검사로 시상하부와 뇌하수체 기능부전을 구별할 수 있다. 그러나 본 증례의 경우는 이후 추적관찰에 실패하여 시행할 수 없었다.

무월경의 종류에 따라 세포유전학적 분석 결과는 다르게 나타난다. 원발성 무월경의 세포유전학적 이상은 크게 46,XX의 정상 핵형을 가지는 경우와 45,X를 포함한 이상염색체를 가지거나 46,XY 같은 표현형이 일치하지 않는 성염색체를 가지는 경우로 나뉘게 된다. 심 등의 보고에 따르면 우리나라의 경우 원발성 무월경의 33%에서 염색체 이상이 발견되었고 이 중 46,XY 남성핵형이 5%이고 나머지가 여러 유형의 Turner 핵형(45,X)이었다<sup>11)</sup>. 속발성 무월경의 경우는 대부분 정상 여성핵형을 보이지만 드물게 X염색체 모자이시즘의 경우라도 2차 성징, 월경, 생식능력을 보이기도 한다. 47,XXX는 속발성 무월경과 조기폐경이 흔하게 나타나며, 그 외 X 염색체 구조 이상에서 월경 장애를 보이는 경우는 드물게 보고된다. 심 등의 보고에서 87명의 무월경 환자 중 9명의 속발성 무월경 환자는 모두 정상 핵형을 보였다<sup>11)</sup>.

본 증례는 무월경과 CT8M의 관련성은 알 수 없었으나 CT8M의 환자에서 생식과 관련된 표현형이 다양하게 보일 수 있으며 또한 무월경의 증상을 보일 수 있음을 보여 향후 CT8M과 무월경의 환자 관리에 도움이 될 것으로 생각한다.

## 국문초록

체질성 8삼염색체 모자이시즘은 비교적 드문 염색체 이상으로 특이한 두개안면 모양 (변형 두개골, 돌출된 이마, 낮거나 변형된 귀), 골격계 기형, 심장 기형, 신장 기형, 잠복고환, 다양한 정도의 발달지체 등의 특징적인 표현형을 갖는다. 그 표현형과 세포유전학적 표현의 다양성 때문에 특정 질환이 생기기 전까지 진단이 늦어지기도 한다. 전형적인 표현형 없이 속발성 무월경을 동반한 28세 여성에서 발견된 체질성 8삼염색체 모자이시즘(47,XX,+8[9]/46,XX[41])을 보고한다.

## References

- 1) Chae HD, Kang EH, Chu HS, Kim CH, Kang BM, Chang YS. Clinical characteristics of amenorrhea according to the etiological classification. *Korean J Obstet Gynecol* 1999;42:975-80.
- 2) TordanMA, Marques I, Rosendorff J, de Ravel TJ. Trisomy 8 mosaicism: a further five cases illustrating marked clinical and cytonetic variability. *Genet Couns* 1998;9:139-46.
- 3) Kim KR, Lee HY, Park CI. Potter syndrome in a fetus with Trisomy-8 mosaicism: Report of a case. *Korean J Pathol* 1986;20:336-42.
- 4) Lee HR, Lee BG, Cho SC, Lee DY, Kim JS, Jin SU. A case of trisomy 8 mosaicism. *J Korean Pediatr Soc* 1992;35:845-50.
- 5) Nam HK, Lee DA, Lee DA, Lee SJ. A case of mosaic trisomy 8. *Korean J Pediatr Soc* 1991;34:553-7.
- 6) Cho HS, Lee CH, Kim KD, Lee ES. A case of constitutional Trisomy 8 Mosaicism. *YOUNG NAM UNIV J OF MED* 2005;22:241-6.
- 7) Karadiam G, Buge M, Nicolaidis P, Vassilopoulos D, Avramopoulos D, Grigoriadou M, et al. Origin of nondisjunction in trisomy 8 and trisomy 8 mosaicism. *Eur J Hum Genet* 1998;6:432-8.
- 8) Zollino M, Genuardi M, Bajaj J, Tornesello A, Mast-rangelo S, Zampino G, et al. Constitutional trisomy 8 and myelodysplasia: Report of a case and review of the literature. *Leuk Res* 1995;19:733-6.
- 9) Hullwy BJ, Hummwl M, Xook LL, Boys BK, Qwnfwe AL. Trisomy 8 mosaicism: selective advantage of normal cell vs. growth disadvantage of trisomy 8 cells. *Am J Med Genet* 2003;116:144-6.
- 10) Habecker-Green F, Naeem R, Goh W, Pfluenger S, Nurray M, Cohn G. Reproduction in a patient with trisomy 8 mosaicism: case report and literature review. *Am J Med Genet* 1998;75:382-5.
- 11) Shim HN, Yoon WJ, Oh BH. Cytogenetics of 87 patients with amenorrhea. *Korean J Obstet Gynecol* 1988;31:1266-72.